

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590159

研究課題名(和文)新規細胞膜エストロゲン受容体の作動薬の検索とその抗ストレス効果

研究課題名(英文) Search for agonists of new plasma membrane estrogen receptors and their anti-stress effects

研究代表者

高橋 浩二郎 (TAKAHASHI, Kojiro)

産業医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70389477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：新規細胞膜エストロゲン受容体の作動薬について検討した。大豆成分のダイゼインおよびゲニステイン、葡萄果皮成分のレスベラトロール等が細胞膜エストロゲン受容体に作用することを明らかにした。これら植物性エストロゲンや植物フラボノイドのノビレチンは、副腎髄質細胞においてアセチルコリン(ACh)刺激によるカテコールアミン(CA)生合成や分泌反応を抑制した。さらにレスベラトロールは、ノルアドレナリントランスポーター機能を2相性に作用した。以上の結果より、植物性エストロゲンや植物フラボノイドはストレス負荷により生じるCA反応を抑制することにより、抗ストレス効果の可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：The agonists of plasma membrane estrogen receptors were investigated. Daidzein and genistein, soy isoflavones, and resveratrol, a grape polyphenol, inhibited the specific binding of [3H]17 beta-estradiol to plasma membranes isolated from bovine adrenal medulla. These phytoestrogens and a plant flavonoid, nobiletin, inhibited catecholamine synthesis and secretion induced by acetylcholine in cultured bovine adrenal medullary cells. Resveratrol also affected the function of noradrenaline transporter in SK-N-SH cells (human neuroblastoma cell line). These results suggest that phytoestrogens and some plant flavonoids have protective effects against stresses.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：カテコールアミン生合成 カテコールアミン分泌 抗ストレス効果 細胞膜エストロゲン受容体 受容体作動薬 植物性エストロゲン 植物フラボノイド ノルアドレナリントランスポーター

1. 研究開始当初の背景

私達の体の内臓平滑筋、心臓や内分泌腺は、自律神経により支配されている。気温の変化や精神的ストレスなどの外界からの刺激に対して、体の状態を一定に保とうとする働き（ホメオスタシスまたは生体の恒常性）があり、このホメオスタシスを維持する最も重要な機構が自律神経である。

一方、植物性エストロゲンとして大豆成分のダイゼインやゲニステインが知られておりイソフラボン構造を持ったフラボノイド化合物である。食品として摂取するフラボノイド化合物は、イソフラボンの他にフラボンなど少なくとも5種類あることが知られている。この植物性エストロゲンを含むフラボノイド化合物の自律神経系に対する作用の報告がほとんどされていない。

2. 研究の目的

今回、この植物性エストロゲンによる自律神経系、特に、交感神経 副腎髄質系の伝達物質であるカテコールアミン(CA)の動態に対する影響について検討し、植物性エストロゲンやフラボノイドを含む食品の効用の可能性について考察する。

3. 研究の方法

(1) 培養ウシ副腎髄質細胞での検討

食肉センターより供与されたウシ副腎髄質から細胞を分離し、さらに Eagle's MEM 及び仔牛血清を用いて CO₂ インキュベーター内で培養する。また、ヒトのノルアドレナリン神経芽細胞 (SK-N-SH 継体培養細胞) も使用した。

ノルアドレナリントランスポーター (NAT) 活性の検討: CA 再取り込みには、³H-ノルアドレナリン(NA) の副腎髄質細胞内への取り込みを測定する。

[³H]17β-Estradiol の細胞膜への特異的結合の測定

CA 生合成及び分泌の検討: CA 生合成やチロシン水酸化酵素活性の定量には ¹⁴C-tyrosine を用いて定量する。アセチルコリン受容体刺激による CA 生合成、分泌に対して植物由来化合物等の影響を検討する。CA 分泌は、反応液中の CA を定量した。

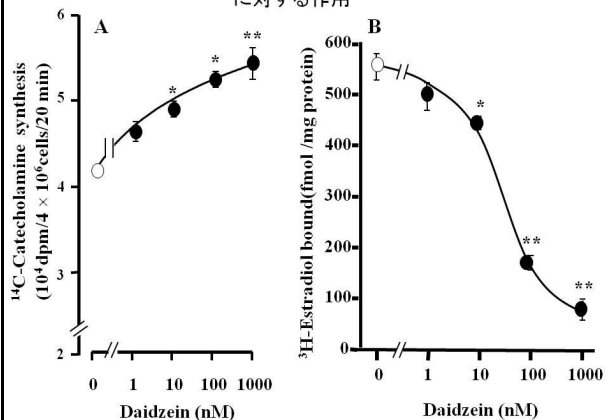
4. 研究成果

(1) 大豆成分のダイゼインやゲニステインの CA 動態におよぼす影響 (図書 1)

大豆成分でイソフラボンの1種であるダイゼインによる CA 生合成に対する影響を検討した。その結果、ダイゼインは、濃度依存的に ¹⁴C-tyrosine から CA 生合成を促進した(図 1 A)。この CA 生合成を促進する濃度は、日本人の大豆食品を摂取する人の血中濃度(約数 10 nM)であった。さらに、これらのダイゼインの濃度は、[³H]17β-Estradiol の細胞膜への特異的結

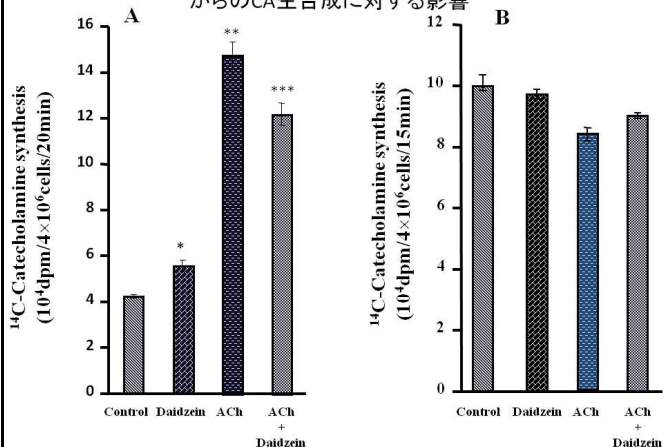
合を抑制した(図 1 B)。

図1 ダイゼインのCA生合成および[³H]17β-estradiolの特異的結合に対する作用



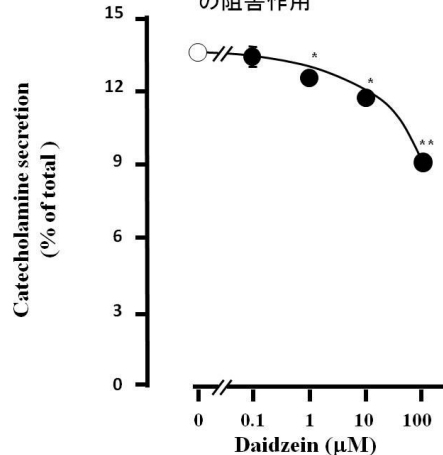
一方、ダイゼインはアセチルコリン (ACh)刺激による ¹⁴C-tyrosine から CA 生合成の促進作用を抑制したが(図 2 A)、¹⁴C-DOPA からそれには影響しなかった(図 2 B)。

図2 ダイゼインおよびAChによる¹⁴C-チロシン(A)または(B)¹⁴C-DOPAからのCA生合成に対する影響



さらにダイゼインは、ACh 刺激による CA 分泌を濃度依存的に抑制した(図 3)

図3 ACh刺激によるCA分泌に対するダイゼインの阻害作用

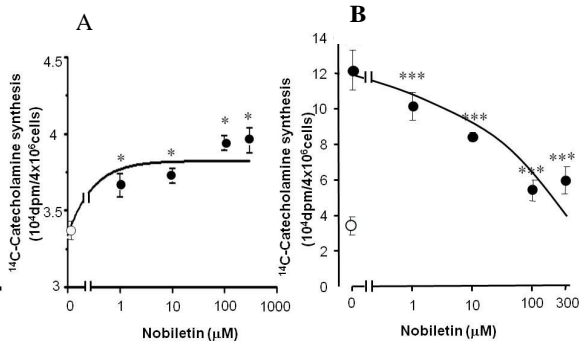


(2) ノビレチンの CA 生合成におよぼす影響 (発表論文)

蜜柑果皮成分でフラボノイドの1種であ

るノビレチンによる CA 生合成に対する影響を検討した。その結果、ノビレチンは、それ自身で CA 生合成を促進した(図 4A)。一方、アセチルコリン(ACh)刺激による CA 生合成の促進作用を抑制した(図 4B)。

図 4 ノビレチンのbasal(左図)及びアセチルコリン刺激(右図)におけるカテコールアミン生合成に及ぼす影響

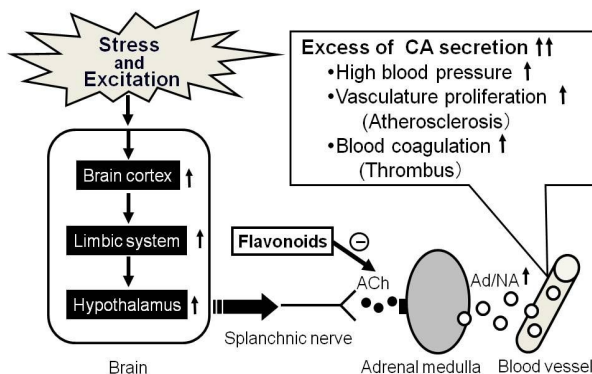


(3) 植物フラボノイドの CA 系を介する抗ストレス効果 (発表論文 及び図書)

植物フラボノイド(ダイゼイン、ゲニステイン、ノビレチン等)の CA 動態におよぼす影響について総説的にまとめた。ストレスや精神的興奮は、大脳皮質を刺激し、その直下の大脳辺縁系を介して視床下部に影響を及ぼす。そして、視床下部からの自律神経系の特に関節交感神経終末からの ACh 遊離を起こし、過剰の CA を血中へ放出する。その結果、循環器系疾患の危険性を高める。

これらフラボノイドは、ストレスによって引き起こされる過剰の CA 分泌に対して副腎髄質での ACh の作用を阻害することにより抑制し、その結果、高血圧、動脈硬化、血栓等の心血管系疾患(脳梗塞や心筋梗塞)を低下させる可能性を示唆した(図 5)。

図 5 ストレスにより誘導される過剰カテコールアミン分泌に対するフラボノイドの抑制機序

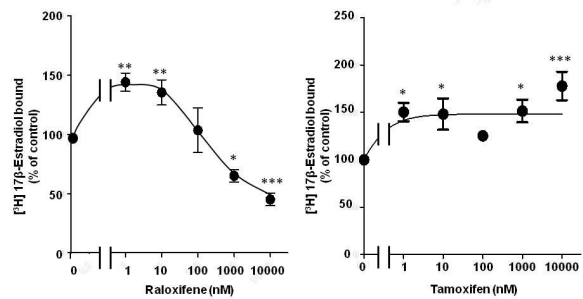


(4) 選択的エストロゲン受容体調整薬の細胞膜エストロゲン受容体、CA 生合成および分泌に対する影響 (発表論文)

選択的エストロゲン受容体調整薬として臨床応用されているのはラロキシフェンとタモキシフェンである。これらの薬物による細胞膜エストロゲン受容体に対する影響

を検討した。その結果、ラロキシフェンは 2 相性(低濃度では促進、高濃度では抑制)に、タモキシフェンは促進した(図 6)。

図 6 ラロキシフェンおよびタモキシフェンによる細胞膜への $[\text{H}]17\beta$ -estradiol の特異的結合に対する影響



以上の結果から、植物性エストロゲンを含むフラボノイド化合物等による自律神経系、特にストレスによる交感神経の過剰刺激に対する抗ストレス効果の可能性を示した。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 18 件)

Yanagihara N., Seki M., Nakano M., Hachisuga T., Goto Y.: Inverse correlation between the standard deviation of R-R intervals in the supine position and the simplified menopausal index in women with climacteric symptoms. *Menopause* 21: (2014) in press(査読有)

Yanagihara N., Zhang H., Toyohira Y., Takahashi K., Ueno S., Tsutsui M., Takahashi K.: New Insights into the Pharmacological Potential of Plant Flavonoids in the Catecholamine System *J Pharmacol Sci.* 124: 123-128, 2014, doi: 10.1254/jphs.13R17CP(査読有)

Yoshimura M., Hagimoto M., Matsuura T., Ohkubo J., Ohno M., Maruyama T., Ishikura T., Hashimoto H., Kakuma T., Yoshimatsu H., Terawaki K., Uezono Y., Toyohira Y., Yanagihara N., Ueta Y.: Effects of food deprivation on the hypothalamic feeding-regulating peptides gene expression in serotonin depleted rats. *J Physiol Sci.* 64: 97-104, 2014, doi: 10.1007/s12576-013-0296-1 (査読有)

Inagaki H., Toyohira Y., Takahashi K., Ueno S., Obara G., Kawagoe T., Tsutsui M., Hachisuga T., Yanagihara N.: Effects of selective estrogen receptor modulators on plasma membrane estrogen receptors and catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Sci.*, 124: 66-75, 2014, doi: 10.1254/jphs.13155FP (査読有)

Zhang H., Yanagihara N., Toyohira Y., Takahashi K., Inagaki H., Li X., Tsutsui M.,

Takahashi K.: Stimulatory effect of nobiletin, a citrus polymethoxy flavone, on catecholamine synthesis through Ser¹⁹ and Ser⁴⁰ phosphorylation of tyrosine hydroxylase in cultured bovine adrenal medullary cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch of Pharmacol.*, 387: 15-22, 2014, doi:10.1007/s00210-013-0916-6 (査読有)

Guo H., Mao H., Zhang H., Fan G., Li G., Zhou K., Zhu Y., Yanagihara N., Gao X.: Antagonism of cortex periplocae extract-induced catecholamines secretion by Panax notoginseng saponins in cultured bovine adrenal medullary cell by drug combinations. *J Ethenopharmacol.* 147: 447-455, 2013, doi: 10.1016/j.jep.2013.03.036 (査読有)

Shibata K., Shimokawa H., Yanagihara N., Otsuji Y., Tsutsui M.: Nitric oxide synthase and heart failure-Lesson from genetically manipulated mice. *J UOEH.* 35: 147-158, 2013 (査読有)

Sakanashi M., Matsuzaki T., Noguchi K., Nakasone J., Sakanashi M., Uchida T., Tanimoto A., Yanagihara N., Sakanashi M., Ohya Y., Masuzaki H., Ishiuchi S., Sugahara K., Tsutsui M.: Long-term treatment with San'o-Shashin-To, a Kampo Medicine, markedly ameliorates cardiac ischemia-reperfusion injury in ovariectomized rats via the redox-dependent mechanism. *Circulation J.* 77: 1827-1837, 2013, doi: 10.1253/circj.CJ-12-1434(査読有)

Obara G., Toyohira Y., Inagaki H., Takahashi K., Horishita T., Ueno S., Tsutsui M., Yanagihara N.: Pentazocine inhibits norepinephrine transporter function by reducing its surface expression in bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Sci.*, 121: 138-147, 2013, doi: 10.1254/jphs.12164FP (査読有)

Horishita T., Ueno S., Yanagihara N., Sudo Y., Uezono Y., Okura D., Sata T.: Inhibition by pregnenolone sulphate, a metabolite of the neurosteroid pregnenolone, of voltage-gated sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharamcol Sci.*,120: 54-58, 2012, doi: 10.1254/jphs.12106SC (査読有)

Satoh N., Toyohira Y., Itoh H., Zhang H., Ueno S., Tsutsui M., Takahashi K., Yanagihara N.: Stimulation of norepinephrine transporter function by fasudil, a Rho kinase inhibitor, in cultured bovine adrenal medullary cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.*, 385: 921-931, 2012, doi: 10.1007/s00210-012-0773-8(査読有)

石 明寛、広渡加奈子、椎葉美代子、蜂須賀 徹、土岐尚之、柳原延章、石 政

維、上田 恵、吉武英憲: 習慣飲酒の更年期障害症候群患者に対する加味逍遙散の有用性 *Science of Kampo Medicine*, 36: 55-59, 2012 (査読有)

Kakeda S., Korogi Y., Moriya J., Ohnari N., Sato T., Ueno S., Yanagihara N., Harada M., Matsuda T.: Influence of work shift on glutamic acid and gamma-aminobutyric acid (GABA): Evaluation with proton magnetic resonance spectroscopy at 3T. *Psychiatric Research: Neuroimaging*, 192: 55-59, 2011, doi:10.1016/j-psychresns.2010.10.011 (査読有)

Kubota T., Kubota N., Kumagai H., Yamaguchi S., Kozono H., Takahashi T., Inoue M., Itoh S., Takamoto I., Sasako T., Kumagai K., Kawai T., Hashimoto S., Kobayashi T. Sato M., Tokuyama K., Nishimura S., Tsunoda M., Ide T. Murakami K., Yamazaki T., Ezaki O., Kawamura K., Masuda H., Moroi M., Sugi K., Oike Y., Shimokawa H., Yanagihara N., Tsutsui M., Terauchi Y., Tobe K., Nagai R., Kamata K., Inoue K., Kodama T., Ueki K., Kadowaki T.: Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metabolism*, 13: 294-307, 2011, doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.018 (査読有)

Furuno Y., Morishita T., Toyohira Y., Yamada S., Ueno S., Morisada N., Sugita K., Noguchi K., Sakanashi M., Miyata H., Tanimoto A., Sasaguri Y., Shimokawa H., Otsuji Y., Yanagihara N., Tamura M., Tsuttsui M.: Crucial vasculoprotective role of the whole nitric oxide synthase system in vascular lesion formation in mice: Involvement of bone marrow-derived cells. *Nitric Oxide*, 25: 350-359, 2011, doi: 10.1016/j.niox.2011.06.007 (査読有)

Nakano K., Matsushita S., Yamaoka K., Saito K., Sasaguri Y., Yanagihara N., Tanaka S., Katsuki I, Tanaka Y.: Dendritic cell-derived dopamine induces IL-6-dependent Th17 polarization in rheumatoid arthritis. *J Immunology*, 186(6):3745-3752, 2011, doi: 10.4049/jimmunol.1002475 (査読有)

Dong Q., Sugiura T., Toyohira Y., Yoshida Y., Yanagihara N., Karasaki Y.: Stimulation of IFN-gamma production by garlic lectin in mouse spleen cells: Involvement of IL-12 via activation of p38 MAPK and ERK in macrophages. *Phytomedicine*, 18: 309-316, 2011, doi: 10.1016/j-phymed.2010.06.008 (査読有)

Kuboyama K., Tsuda M., Tsutsui M.,

Toyohira Y., Saitoh-Tozaki H., Shimokawa H., Yanagihara N., Inoue K.: Reduced spinal microglial activation and neuropathic pain after nerve injury in mice lacking three nitric oxide synthases. *Mol Pain.*, 7: 50, 2011
<http://www.molecularpain.com/content/7/1/50>

〔学会発表〕(計 42 件)

- 1) 豊平由美子、小原 剛、稲垣博英、高橋圭太、李曉佳、高橋浩二郎、柳原延章: ノルアドレナリントランスポーターの赤ワインポリフェノールによる機能調節、第 87 回日本薬理学会年会(仙台国際センター、仙台、2014 年 3 月 21 日)
- 2) 柳原延章、豊平由美子、高橋圭太、稲垣博英、李曉佳、上野晋、筒井正人、高橋浩二郎: 交感神経-副腎髄質機能における免疫系及び植物性フラボノイドによる修飾、第 87 回日本薬理学会年会 シンポジウム(仙台国際センター、仙台、2014 年 3 月 20 日)
- 3) 柳原延章、石 明寛、中野正博、蜂須賀徹、後藤幸生: 更年期障害患者における自律神経バランス変動の評価、第 87 回日本薬理学会年会(仙台国際センター、仙台、2014 年 3 月 20 日)
- 4) 稲垣博英、豊平由美子、高橋圭太、上野晋、小原 剛、筒井正人、高橋浩二郎、李曉佳、蜂須賀 徹、柳原延章: 選択的エストロゲン受容体調整薬タモキシフェン、ラロキシフェンのカテコールアミン生合成、分泌に及ぼす影響、第 87 回日本薬理学会年会(仙台国際センター、仙台、2014 年 3 月 20 日)
- 5) Tsutsui M, Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N., Tamura M, Shimokawa H, Otsuji Y.: A novel vasculoprotective role of nitric oxide synthases in bone marrow-derived vascular progenitor cells. American Heart Association, Scientific Sessions (Dallas Convention Center, Dallas, Texas USA. 2013 年 11 月 18 日)
- 6) Itoh H., Toyohira Y., Matsushima Y., Ueno S., Saeki S., Yanagihara N., Hachisuka K.: The effects of nicergoline, an ameliorator of cerebral circulation and metabolism, on the monoamine transporter. 43th Society for Neuroscience Annual Meeting. (San Diego Convention Center, San Diego, November 9-13, 2013)
- 7) Zhang H. , Yanagihara N., Toyohira Y., Takahashi K., Takahashi K.: Dual effects of nobiletin, a citrus polymethoxy flavones, on catecholamine signaling in cultured bovine adrenal medullary cells. 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences (International Convention Center, Birmingham, UK, 2013 年 7 月 24 日)
- 8) 豊平由美子、小原 剛、稲垣博英、高橋圭太、高橋浩二郎、柳原延章: ノルアドレナリントランスポーター機能に対するレスベラトロールの作用、第 13 回日本 NO 学会(沖縄県医師会館、那覇、2013 年 6 月 28 日)
- 9) 稲垣博英、豊平由美子、高橋圭太、高橋浩二郎、小原 剛、上野 晋、筒井正人、蜂須賀 徹、柳原延章: 第 65 回日本産婦人科学術講演(ロイトン札幌、札幌市、2013 年 5 月 11 日)
- 10) 稲垣博英・豊平 由美子・小原剛・蜂須賀 徹・柳原 延章: ウシ副腎髄質細胞の機能における選択的エストロゲン調整薬の影響について、日本薬理学会年会(福岡国際会議場、2013 年 3 月 23 日)
- 11) 佐藤 教昭、豊平 由美子、高橋圭太、上野 晋、筒井正人、柳原 延章: Rho キナーゼ阻害剤ファスジルによるノルエピネフリントランスポーター機能促進、第 86 回 日本薬理学会年会(福岡国際会議場、福岡、2013 年 3 月 23 日)
- 12) 筒井正人、下川宏明、尾辻 豊、柳原 延章: Significance of the Nitric Oxide Synthase System in the Pathogenesis of the Cardiovascular System. 第 86 回 日本薬理学会年会シンポジウム(福岡国際会議場、福岡、2013 年 3 月 22 日)
- 13) 豊平 由美子、小原剛、稲垣博英、高橋圭太、高橋 浩二郎、柳原 延章: レスベラトロールはノルアドレナリントランスポーター機能を 2 相性に調節する、第 86 回 日本薬理学会年会(福岡国際会議場、福岡、2013 年 3 月 22 日)
- 14) 小原剛豊平 由美子・稲垣博英・高橋浩二郎・上野 晋・佐多竹良・柳原 延章: ペンタゾシンのモノアミントランスポータ活性に及ぼす影響、(福岡国際会議場、福岡、2013 年 3 月 21 日)
- 15) Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Yanagihara N., Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y, Tsutsui M.: Development of an experimentally useful animal model of spontaneous myocardial infarction. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (Pacifico Yokohama, Yokohama, 2013 年 3 月 15 日)
- 16) Itoh H., Toyohira Y., Matsushima Y., Ueno S., Saeki S., Yanagihara N., Hachisuka K.: The effects of nicergoline, an ameliorator of cerebral circulation and metabolism, on the monoamine Transporter. 8th WORLD STROKE CONGRESS (Ulysses Guimarães Convention Center, Brasilia, Brazil, 2012 年 10 月 12 日)
- 17) Yanagihara N., Toyohira Y., Ueno S., Tsutsui M., Zhang H.: Plant flavonoids

- affecting adrenal medullary catecholamine biosynthesis and release. 10th International Catecholamine symposium (Asiloma Conference Granunds, Asiloma, CA, USA, September 11, 2012)
- 18) Furuno Y, Tsutsui M, Morishita T, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N, Kabashima N, Serino R., Kanegae K, Miyamoto T, Nakamata J, Ishimatsu N, Tamura M.: Novel vasculoprotective role of nitric oxide synthase (NOS) in Mice: Involvement of Bone-Marrow-Derived Vascular Progenitor Cells. The 49th European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress (Palais des Congres, Paris, France. 2012年5月24日)
- 19) Tsutsui M, Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N, Tamura M, Shimokawa H, Otsuji Y.: Novel vasculoprotective role of nitric oxide synthases in bone-marrow-derived vascular progenitor cells. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (Fukuoka Kokusai Center, Fukuoka, Japan. 2012年3月18日)
- 20) 坂巻 路可・豊平 由美子・外山 健二・柳原 延章: 赤ワイン含有のフラボノール類のカテコールアミン分泌に及ぼす影響、日本薬理学会年会 (京都国際会議場、京都、3月16日、2012年)
- 21) 稲垣博英・豊平 由美子・小原剛・蜂須賀 徹・柳原 延章: 選択的エストロゲン受容体調整薬の副腎髄質細胞のカテコールアミン分泌に与える影響について、日本薬理学会年会 (京都国際会議場、京都、3月16日、2012年)
- 22) 柳原 延章・豊平 由美子・上野 晋・筒井 正人・張 哈: 植物フラボノイドのカテコールアミンシグナリングへの作用とその創薬的基盤研究、第85回日本薬理学会年会 (京都国際会議場、京都、3月15日、2012年) (シンポジウム)
- 23) 豊平 由美子・小原剛・稲垣博英・坂巻路可高橋 浩二郎・柳原 延章: 赤ワインポリフェノールのレスベラトロールがノルアドレナリントランスポーター機能に及ぼす影響、第85回日本薬理学会年会 (京都国際会議場、京都、3月14日、2012年)
- 24) Yanagihara N., Zhang H., Toyohira Y., Ueno S., Tsutsui M., Takahashi K.: Ca²⁺-dependent effects of nobiletin, a citrus flavonoid, on catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. 7th International Forum on the Development of Traditional Chinese Medicine (Tianjin, China, September 21, 2011)
- 25) Morisada N, Iijima K, Matsuo M, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M.: Complete Disruption of All Nitric Oxide Synthase Genes Causes Markedly Accelerated Renal Lesion Formation in Mice in vivo. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. 2011年8月3日)
- 26) Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M.: Accelerated Vascular Lesion Formation in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases: Contribution of Bone Marrow Cells. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. 2011年8月3日)
- 27) Yanagihara N., Zhang H., Toyohira Y., Ueno S., Tsutsui M., Takahashi K.: Effects of flavonoids on catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. The 8th IBRO World Congress of Neuroscience, (Florence, Italy, July 20, 2011)

〔図書〕(計 1 件)

- 1) Yanagihara N. Toyohira Y., Liu M., Ueno S., Tsutsui M., Zhang H.: Insight into the pharmacological effects of soy isoflavones on catecholamine system. In Soybean and Health (edited by El-Shemy H.) pp 167-180, INTECH, Croatia, ISBN 978-953-307-535-8

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋浩二郎 (TAKAHASHI Kojiro)
産業医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号: 70389477

研究分担者

柳原 延章 (YANAGIHARA Nobuyuki)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80140896